

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

ALVEOLAR-CARCINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

MARKUS IMWINKELRIED

von Obergestern VS

1965

VERLAG P. G. KELLER — 8053 ZÜRICH 1967

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

ALVEOLAR-CARCINOM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

MARKUS IMWINKELRIED

von Obergestern VS

VERLAG P. G. KELLER — 8053 ZÜRICH 1967

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. S. Scheidegger.

Tag der Promotion: 7. Dezember 1965



Einleitung

Die Nomenklatur des sogenannten *Alveolarcarcinoms*, eines besonderen Tumors der Lunge, ist keine einheitliche.

Es werden in der Literatur folgende Bezeichnungen gebraucht wie die *benigne* und *maligne Lungenadenomatose*, *metastasierende* und *nicht-metastasierende Adenomatose* der Lunge, *Bronchiolarcarcinom*, *diffuses primäres Alveolarcarcinom* der Lunge, *Miliarcarcinom*, *Alveolarzellentumor*, *Alveolarzellencarcinom*, *Alveolarepitheltumor* und *mucozelluläres*, *papilläres Adencarcinom*.

Aus dieser verschiedenen Nomenklatur geht hervor, dass das Problem des Alveolarcarcinoms noch nicht geklärt ist. Die Ansicht über die entwicklungsgeschichtliche Ableitung der Geschwulst, die Frage, aus welchem Gewebe der Tumor hervorgeht, sowie die Auffassungen über die Ausreifung der Geschwulst sind sehr verschieden.

In der vorliegenden Arbeit soll kurz auf das Problem des Alveolarcarcinoms und auf die Besonderheiten dieser Geschwulst eingegangen werden. Nach einer kurzen Besprechung einer eigenen Beobachtung wird auf die Häufigkeit, die Geschlechtsverteilung, das Lebensalter, den Sitz des Tumors, die Dauer der Erkrankung und die klinischen Symptome sowie auf die Diagnosestellung eingegangen. Es werden auch die verschiedenen Ansichten über die Ätiologie des Alveolarcarcinoms angeführt.

Eigene Beobachtung

Sch. G., 60jähriger Mann.

Aus der früheren Anamnese des 60jährigen Mannes ist eine vermehrte Anfälligkeit für Erkältungen erwähnenswert. Vor 11 Jahren hatte der Patient an einer ausgedehnten Dermatomykose der Hände, Füße und der Genitalregion gelitten. Das jetzige Leiden begann vor 17 Monaten mit starkem Reizhusten und einem starken, schleimig weisslichen Auswurf. Bei einer Untersuchung 4 Monate später war röntgenologisch ein rechtsseitiger Oberlappenprozess der Lunge festzustellen, welcher als Bronchialneoplasma angesprochen wurde.

Wieder 4 Monate später befand sich der Patient für 4 Wochen in der chirurgischen Universitätsklinik Basel (Vorsteher Prof. R. Nissen). Eine

eingehende klinische Untersuchung ergab jedoch keinen sicheren Anhaltspunkt für einen malignen Tumor. Es wurde die Verdachtsdiagnose auf eine Mycose der Lunge oder ein Alveolarcarcinom gestellt. Nachdem der Mann nach Hause entlassen wurde, kam es erneut zu einer Verschlechterung des Zustandes mit vermehrter Dyspnoe. Röntgenologische Kontrollen zeigten nun das Auftreten neuer Infiltrationen im Bereiche des rechten Mittel- und Unterlappens. 3 Monate später fand eine stationäre Untersuchung im Marienkrankenhaus in Hamburg statt (Vorsteher Prof. Jakobi). Die Lungenbefunde hatten röntgenologisch zugenommen. Eine Untersuchung des Sputums auf säurefeste Stäbchen war mehrmals negativ. Alle Laboruntersuchungen waren im Bereiche der Norm, auch die Blutsenkungsreaktion war nicht verändert. Die bakteriologische Sputumuntersuchung ergab eine Mischinfektion von pathogenen Erregern. Die Sputummenge betrug in 24 Stunden bis 250 ccm.

Einen Monat später wurde der Patient wiederum in die medizinische Klinik der Universität Basel (damaliger Vorsteher Prof. H. Staub) eingewiesen. Hier konnte man jetzt feststellen, dass die pneumonischen Infiltrationen der gesamten rechten Lunge zugenommen hatten. Es war auch eine Ausbreitung des Prozesses auf das linke Unterfeld zu erkennen. Es war nachzuweisen, wie vorübergehend einzelne Lungenpartien sich wiederum aufzuhellen schienen. Bei den Lungenfunktionsproben war ausser den stark reduzierten spirometrischen Werten die starke O₂-Untersättigung des Blutes von 67 % bei normaler CO₂-Spannung am auffälligsten. Im weiteren Verlauf konnte bei dem Manne ein Spontanpneumothorax auf der rechten Seite, ein Pleuraempyem und die Ausbildung einer bronchopleuralen Fistel nachgewiesen werden. Es wurde daher die Anlegung einer Monaldi- und später einer Bülaudrainage notwendig. Eine Bronchoskopie und eine Pleuroskopie sowie auch eine Probeexcision der Pleura führten zu keiner ätiologischen Klärung des fortgeschrittenen infiltrativen Lungenprozesses. Im Sputum und Pleuraexsudat wurden bakteriologisch pathogene Erreger, häm. Streptococcen, Koagulase pos. Staphylococcen, Coli, und im späteren Verlauf zunehmend *Pseudomonas aeruginosa* neben *candida albicans* nachgewiesen. Wiederholte Untersuchungen auf Tumorzellen, Tbc-Bazillen, Toxoplasmose, Histoplasmose, Lupus Erythematodes Zellen fielen negativ aus.

Das letzte Krankheitsstadium war gekennzeichnet durch eine Zunahme der kardialen Insuffizienz. Ein chronisches Lungenödem konnte trotz intensiver Therapie nicht behoben werden. 17 Monate nach dem Beginn des schweren schleichenden Lungenprozesses starb der Patient infolge einer pulmonalen Insuffizienz.

Die klinische Diagnose lautete: Chronischer, schrumpfender, cavernöser Lungenprozess, ätiologisch ungeklärt. Spontanpneumothorax rechts, Pleuraempyem. Bülaudrainage. Lungenadenomatose?

Die 8 Stunden nach dem Tode durchgeführte *Autopsie* ergab (SN 1065/62, Protokoll auszugsweise):

Leiche eines mittelgrossen Mannes in nicht sehr stark ausgebildeter Totenstarre. Die Haut am ganzen Körper hat einen leicht blaurötlichen Farbton. Insbesondere im Gesicht ist eine starke Gefässzeichnung auffallend. Es sind die feinen Hautgefässe sehr deutlich erkennbar. In der rechtsseitigen Axillarlinie findet sich eine 7 cm lange, ziemlich weit klaffende Hautwunde, aus der wenig Blut fliesst. Der Thorax ist ziemlich stark gewölbt und nicht sehr elastisch. Die sichtbaren Schleimhäute zeigen ebenfalls einen dunkelblaurötlichen Farbton.

Bei Eröffnen des Brustkorbes sinken die Lungen nicht zurück. Sie berühren sich in der Medianlinie. Die rechte Lunge ist in ganzer Ausdehnung verwachsen und muss scharf gelöst werden. Die linke Lunge zeigt strangförmige Verwachsungen. Es fühlt sich die linke Lunge im Unterlappen fest an. Der linke Oberlappen ist zum Teil etwas gebläht, saftreich. Die linke Lunge ist schwer. Man kann feststellen, wie der Unterlappen schwer ist und auf Schnitt in den Randabschnitten luftleer erscheint. Es ist der ganze linke Unterlappen dunkelrot, fest und luftleer. Der linke Oberlappen ist im ganzen blut- und saftreich. Der Luftgehalt ist hier teilweise noch erkennbar.

Die rechte Lunge, deren Lappen auch untereinander vollkommen verwachsen sind, ist fest und schwer. Die Pleura ist allgemein verdickt, teilweise bindegewebig weisslich schwielig umgeändert. Der Oberlappen zeigt subclavicular ein Gebiet, das stärker narbig umgewandelt ist und eine schwarzgrünliche Verfärbung zeigt. In diesen narbigen Gebieten finden sich einzelne ausgeweitete Bronchien und kleine Cystenbildungen. Das Lungengewebe ist völlig luftleer. Es zeigt eine graurötliche, leicht körnige Beschaffenheit. Auch der Mittellappen ist völlig luftleer. Er zeigt eine leicht graurote Farbe und eine feste Beschaffenheit. Bei Druck kann man etwas Flüssigkeit ausdrücken, nirgends aber Luft. Der Unterlappen ist wiederum in ganzer Ausdehnung gleichmässig verfestigt, graurötlich bis graugelblich gefärbt. Das Lungengewebe zeigt nirgends mehr einen Luftgehalt. Es zeigt die ganze rechte Lunge eine Infiltration mit Aufhebung des Luftgehaltes. Im Oberlappen findet sich ein Herd mit zentraler Narbenbildung. Dieses Gebiet ist von schwarzem Pigment durchsetzt, und um diesen Herd herum sind ausgeweitete Bronchien entstanden.

Die linke Lunge zeigt im Unterlappen ausgedehnte Infiltrate, die luftleer sind. Der linke Oberlappen ist noch wenig lufthaltig. Die Lymphknoten im Lungenabflussgebiet sind gross, weich, aufgelockert. Sie zeigen eine rötlich graue Farbe, und eine weiche Beschaffenheit. Die Bronchialäste sind ausgeweitet und zeigen eine Rötung der Schleimhaut. Die Trachea ist schlaff, sie zeigt eine gleichmässige Rötung der Mucosa. Das Herz ist etwas weit und schlaff. Es ist wenig grösser als die Faust der Leiche. Die linke und die rechte Kammerwand sind etwas verbreitert, vor allem die rechte Kammerwand, sie misst bis gegen 6 mm. Die linke Kammerwand misst 15—17 mm.

Die Milz ist ausgedehnt verwachsen mit dem Zwerchfell. Sie ist über mittelgross, zeigt eine regelmässige dunkelgraurote Farbe. Trabekel und Follikel sind schlecht unterscheidbar. Die Leber ist etwas über mittelgross. Sie zeigt einen etwas groben, regelmässigen Läppchenbau. Die Farbe ist blassgraugelblich.

An wenigen Stellen finden sich etwas stärker gelb gefärbte Areale. Die Gallenblase ist weit, enthält eine dunkelolivfarbene Flüssigkeit mit einem einzelnen Konkrement, das weich ist und eine schwarze bröckelige Beschaffenheit aufweist. Die groben Gallenwege sind durchgängig.

Das perirenale Fettgewebe ist ziemlich kräftig ausgebildet. Die beiden Nebennieren zeigen eine schwach gelb gefärbte Rinde, eine schmale Pigmentzone und ein gut erkennbares Marklager. Die beiden Nieren sind gross. Sie lassen sich von der Faserkapsel gut lösen. Die Nierenoberfläche ist glatt. Auf Schnitt ist das Nierenparenchym von einer dunkelgrauroten Farbe. Man kann Mark und Rinde sehr deutlich unterscheiden. Die Nierengefässe sind überall etwas weit und klaffend. Die beiden Ureteren sind weit.

Die Harnblase ist weit und zeigt feine Blutungen. Die Prostata ist mittelgross. Sie ist scharf abgesetzt. Der Mittellappen tritt etwas vor. Die Samenblasen sind weit, enthalten etwas schleimige Massen. Die Wandschichten der einzelnen Kanälchen sind zart. Die beiden Hoden sind im Skrotum. Überall finden sich feine weissliche streifige Einlagerungen.

Der ganze Dickdarm ist sehr weit und enthält weiche, gallig gefärbte Kotmassen. Die Mucosa ist etwas stärker durchblutet, sie ist überall glatt. Die lymphatischen Bildungen sind schlecht erkennbar. Die valvula ileocöcalis ist eng.

Der ganze Dünndarm ist stark mit weichen, etwas schaumigen, stark gallig gefärbten Massen angefüllt. Im obern Dünndarm und im Duodenum kommt es zu feinen Blutungen der Mucosa. Der Magen ist weit. Die Schleimhaut zeigt eine ganz feine Durchblutung. Es sind überall zähe Schleimmassen vorhanden, die der Mucosa fest anhaften.

Das Pankreas zeigt einen regelmässigen groben Läppchenbau. Die Wirbelsäule ist gut beweglich.

Die Bauchaorta zeigt feine gelbe Flecken. Die vena cava ist zart. Die venae ilicae und die venae femorales enthalten wenig flüssiges Blut. Die intima ist zart.

Mikroskopische Untersuchung der Lunge

Rechter Oberlappen: zeigt zum Teil eine noch gleichmässig aufgebaute Alveolarstruktur, wobei festzustellen ist, wie die Lungenbläschen von einer einschichtigen, kubischen bis niedrig zylindrischen Zelllage ausgekleidet werden (Abb. 1). Dieses Epithel ist teilweise sehr regelmässig angeordnet und liegt der Alveolarwand direkt an. An andern Orten ist es zum Teil abgelöst. Diese Epithelien zeigen eine vorwiegend basale Kernstellung, wobei keine sehr wesentlichen Kernatypien hier vorliegen. Nur selten ist dieses Epithel überhöht oder mehrschichtig. In den Alveolen selbst finden sich zum Teil abgelöste derartige Zellen, neben hämatogenen Entzündungszellen und roten Blutkörperchen. Einige dieser auskleidenden Zellformen finden sich auch als Auskleidung in Bronchiolen. Relativ gering ist im eigentlichen Stützgewebe die Entzündung. In andern Präparaten sind keine typischen regelmässigen Alveolarstrukturen vorhanden. Es kommt hier zur Bildung von Schläuchen, welche auch grössere oder kleinere Ausbuchtungen aufweisen. Daneben finden sich wenige Anteile der Lunge, die unverändert erscheinen, die jedoch eine deutliche Fibrosierung erkennen lassen. In diesem fibrös veränderten Lungengewebe kommen selten auch Knochenmetaplasien vor mit Bildung einzelner Knochenbälkchen. Während auf grössere Strecken hin die auskleidenden Zellen der Lungenbläschen sehr gleichmässig aufgebaut sind und sich nicht durch Atypien auszeichnen, finden sich auch

Partien mit den Zeichen des infiltrativen Wachstums. Um die grösseren Blutgefässe und um die Bronchien herum kann festgestellt werden, wie die gleichen Zellelemente sich in den Lymphspalten vorfinden. Es kommt hier bereits zur Lymphangiosis carcinomatosa.

Rechter Mittellappen: zeigt eine diffuse, gleichmässige Überhöhung des Epithels. Es ist das Epithel vielfach zylindrisch, teilweise ausgesprochen hoch, so dass es vergleichbar wird dem Epithel des Colon. Auch hier ist nicht von einer wesentlichen Entdifferenzierung zu sprechen. Im übrigen bietet sich hier das gleiche Bild wie im rechten Oberlappen.

Rechter Unterlappen: zeigt wiederum das Bild der eigenartigen gleichmässigen Zellauskleidung der Alveolen mit hohem Epithel bei einer relativ gut erhaltenen alveolären Struktur. Im Zwischengewebe sind die Gefässe sehr weit und stark blutgefüllt. Eine wesentliche Entzündung liegt im Zwischengewebe nicht vor (Abb. 2).

Linker Oberlappen: zeigt Emphysem, wiederum starke passive Hyperämie, auch hier kann man im Gewebe in einzelnen Lymphbahnen den Tumor erkennen, manchmal sind die Lymphbahnen durch den Tumor mehr oder weniger verlegt. Die alveoläre Struktur der Lunge in diesem Lappen ist noch sehr gut erhalten.

Linker Unterlappen: zeigt eine sehr starke Hyperämie mit Blutungen. Hier haben sich die Tumorzellen vielfach von der Alveolarwandung abgelöst und füllen mehr oder weniger stark das Lungengewebe aus. Bemerkenswert ist hier die Tendenz der Geschwulst, sich in den Bronchiolen auszubreiten. In den einzelnen Lungengefässen finden sich kleine Fibrinpfropfe. In der Umgebung einzelner grösserer Bronchien kommt es zu einer rundzelligen Infiltration, es finden sich lymphatische Zellen in Form feiner Lymphknötchen (Abb. 3).

Zusammenfassung des histologischen Befundes

Wenn man aus den histologischen Präparaten die Epithelveränderungen beurteilt, so lässt sich aussagen, dass eine Umwandlung des Alveolarepithels vorliegt im Sinne der sogenannten Lungenadenomatose. Es ist hier zur Entartung einer Adenomatose gekommen. Verbände dieser Epithelien füllen die Lymphbahnen aus und treten überall weiter in die Umgebung über. An wenigen Orten kann man in teilweise noch erhaltenem Lungengewebe leichtere Überhöhungen des Alveolarepithels erkennen, indem hier das Epithel noch nicht zylindrisch oder kubisch umgeändert ist. Die Zellagen sind nur in einer verbreiterten regelmässigen Schicht vorhanden. Manchmal werden nicht sämtliche Alveolen, sondern nur wenige und kleinere Gebiete befallen. Bemerkenswert ist die geringe entzündliche Reaktion im Stützgewebe der Lungen. Eine eigentliche Pneumonie fehlt, auch eine Beteiligung der Pleura an der Entzündung und an einer Epithelumwandlung. Abzulehnen ist auch eine sogenannte carcinomatöse Pneumonie. Es werden hier die Alveolen nirgends ausgefüllt mit Tumor, sondern es ist eine gleichmässige Zellschicht vorhanden, welche die Alveolen auskleidet.

Die abschliessende pathologisch-anatomische *Diagnose* lautet: Primäres Alveolarcarcinom. Diffuse Carcinose des rechten Ober-, Mittel- und Unterlappens, sowie des linken Unterlappens. Schiefbrig pigmentierte Narbenherde in den subclaviculären Teilen des rechten Oberlappens bei

Bronchiektasen. Ödem des linken Oberlappens mit leichterem Randemphysem.

Totale Obliteration der rechten Pleurahöhle mit teilweise schwartiger Pleuritis. Status nach früher vorgenommener Drainage der rechten Pleurahöhle mit Resektion der rechten 6. Rippe. 7 cm lange, ziemlich stark klaffende Operationswunde in der rechten Axillarlinie.

Hypertrophie der rechten, in leichtem Masse der linken Kammerwand, trübe Schwellung des Myocard. Geringe Lipoidose der Coronargefässe. Chronische vernarbende Cholecystitis mit Lithiasis (erdiger Pigmentstein). Passive Hyperämie der Nieren. Leichte chronische Stauung der Leber. Verfettung des Leberparenchyms. Adenomknoten der Prostata. Doppelseitige, streifige fibrosis testis. Zyanose der Haut, vor allem der rechten Hand und des Gesichtes.

Epikrise

Es handelt sich bei dem 60jährigen Mann um ein Leiden, das sich über anderthalb Jahre hinzog. Die Krankheit begann mit Reizhusten und starkem schleimigem Auswurf. Es entwickelte sich rasch eine Dyspnoe, welche sich progressiv verschlimmerte. Bei einer ersten Untersuchung war röntgenologisch eine Verschattung im Oberlappen der rechten Lunge festzustellen. Diese Infiltration breitete sich innerhalb eines Jahres progressiv über die ganze rechte Lunge aus und ergriff auch den linken Unterlappen. Die Verdachtsdiagnose lautete auf chronische Pneumonie, chronische Bronchitis, Mycose, Lungenadenomatose, Tuberculose, Toxoplasmose, Histoplasmose. Neben der schweren Dyspnoe trat in der letzten Krankheitsphase eine kardiale Insuffizienz auf, welche therapeutisch nicht beeinflussbar war.

Die Autopsie zeigte eine Infiltration der ganzen rechten Lunge und des linken Unterlappens bei cor pulmonale. Bei der histologischen Untersuchung fand sich in den infiltrierte Lungenlappen ein Carcinom, welches von den Alveolarepithelien abzuleiten war. Der Tumor war aufgebaut aus kubischem, zum Teil niedrig zylindrischem Epithel, welches die Lungenbläschen über grosse Strecken hin ausgekleidet hatte.

Grosse Gebiete der Lunge wiesen das Bild der reinen Lungenadenomatose auf, indem ein an sich leicht überhöhtes Epithel die Bläschen gleichmässig auskleidete. Daneben waren auch Zeichen der malignen Entartung vorhanden. Die gleichen Zellen, welche die Lungenalveolen ausgekleidet hatten, waren vielfach in Lymphbahnen eingebrochen. An einzelnen Stellen war die Überhöhung des Alveolarepithels nicht sehr

stark, die Zellen waren nur niedrig kubisch und hatten nicht sämtliche Alveolen, sondern nur kleinere Lungenareale befallen.

Das Alveolarcarcinom ist eine seltene Form der malignen pulmonalen Tumoren. Ihr Anteil an den bösartigen Lungentumoren wird verschieden angegeben, schwankt aber zwischen 1 % bis 5 %. *Balo* untersuchte, teils an Operationspräparaten, teils am Sektionsmaterial, 210 Fälle von Lungencarcinomen, dabei fand er 11 Alveolarcarcinome, das ist 5,24 %.

Auch *Neubuerger* und *Geever* geben diese Häufigkeit des Alveolarcarcinoms an. Nach den andern Autoren erreicht es aber nicht diese Häufigkeit.

Barthelheimer und *Uehlinger* geben 1—3 % an, *Zadek* und *Looek* 2,2 %, *Liebow* 3—4 %, *Eck* und *Swan* 1 %.

Am pathologischen Institut der Universität Basel (Vorsteher Prof. A. Werthemann) finden sich im Sektionsmaterial von 10 Jahren 665 bösartige Lungentumoren, darunter waren 8 Alveolarcarcinome, das gibt einen Anteil von 1,2 %.

Diese wenigen Zahlen genügen bereits, um die Seltenheit des Alveolarcarcinomes als solches und ganz besonders im Vergleich mit dem Bronchialcarcinom zu zeigen.

Was die Geschlechtsverteilung anbetrifft, herrscht bei den Autoren insofern Übereinstimmung, als dass das überwiegende Befallensein des männlichen Geschlechtes, wie es für das Bronchialcarcinom typisch ist, beim Alveolarcarcinom nicht zu beobachten ist. *Balo* fand unter den untersuchten 11 Fällen 10 Männer und eine Frau, desgleichen *Looek* und *Krückemeyer*, sie beschreiben ebenfalls 11 Fälle und finden darunter auch 10 Männer und eine Frau. Auch *Schlunbaum* und *Barthelheimer* bestätigen das Vorherrschen des männlichen Geschlechtes, *Schlunbaum* gibt das Verhältnis 1,4 : 1 an. *Liebow* findet ein gleiches Befallensein beider Geschlechter. In Basel waren unter den 8 Alveolarcarcinomen 3 Frauen und 5 Männer. Ein Überwiegen des Leidens bei Frauen wird von *Kablau* angegeben. Er untersuchte 44 Fälle von Alveolarcarcinomen und fand ein Verhältnis von 1 : 1,75, desgleichen *Swan*, er fand unter seinen 27 Fällen das Verhältnis 1 : 1,25.

Das Alter der Erkrankten kann sich nach *Liebow* und den meisten andern Autoren vom 17. bis zum 89. Lebensjahr erstrecken. Das mittlere Lebensalter liegt aber nach ihm zwischen 50 und 59 Jahren. Ähnliche Angaben macht *Kablau*, die Altersgrenzen in den 44 von ihm zusammengestellten Fällen sind 21 und 83 Jahre, das durchschnittliche Alter fast genau 50 Jahre. *Looek* gibt ein Durchschnittsalter von 63 Jahren an. Er beschreibt 11 Patienten, die beiden jüngsten Kranken waren 55 Jahre alt, der älteste 80 Jahre alt, 5 Patienten waren zwischen 50—60 Jahren,

4 Patienten zwischen 60—70 Jahren und 2 Patienten zwischen 70—80 Jahren. In Basel findet sich ein Durchschnittsalter von 72,5 Jahren.

Die meisten Autoren unterscheiden beim Alveolarcarcinom zwischen einer nodulären und einer diffusen Form. Die noduläre Form wurde zum ersten Mal von *Mallassez* im Jahre 1876 beobachtet und beschrieben, die diffuse Form von *Musser* im Jahre 1903. Bei der diffusen Form ist die Schnittfläche der Lunge weich und gelb-weisslich oder graurötlich und schleimig beschaffen. Sie kann einer lobären Pneumonie im Stadium der grauen Hepatisation gleichen. Die noduläre Form zeigt grauweisse oder graurote Tumorknoten, die hirsekorn- bis kleinhandteller gross sind. Diese Form kann einer Miliartuberkulose ähnlich sein oder an Carcinom-metastasen denken lassen.

Storey, *Knudtson* und Mitarbeiter fanden in 26 % ihrer Patienten mit Alveolarcarcinom nur solitäre und daher resezierbare Knoten, 16 % hatten ein Befallensein von Lappenausdehnung, und der Rest war generalisiert und dehnte sich über beide Lungen aus.

Liebow fand in $\frac{2}{3}$ der Fälle die diffuse Form, der Rest zeigte nach ihm die noduläre Form. Nach *Liebow* sind 80 % der Fälle bereits bilateral, wenn sie zur Untersuchung gelangen.

Griffith, *McDonald*, *Clagett* fanden unter 58 Fällen in 36 % den diffusen Typ, in 58 % den knotigen Typ, und der Rest war sowohl knotig als auch diffus gebaut (zit. nach *Kablau*). In den 11 Beobachtungen von *Balo* hatten 6 Patienten in der Lunge nur einen Herd, 5 Patienten hatten mehrere Herde. Mehrere Verfasser halten jedoch die Trennung der nodulären und der diffusen Form für nicht begründet. *Delarue* und *Graham* sind der Ansicht, dass die diffuse Form als Spätperiode eines herdförmigen Prozesses aufzufassen sei, und sie sei durch Konfluation entstanden.

Was die Dauer des Leidens anbetrifft, so wurden sehr schnell tödlich verlaufende Formen mitgeteilt, und andere mit ungewöhnlich langem Verlauf. Der Tumor führt im allgemeinen zu keinem Verschluss der Bronchien, und daher auch nicht zur Atelektase und zur Obstruktionspneumonie. Der Tumor kann schon lange bestanden haben, bevor er klinisch diagnostiziert wurde. Nach *Looock* beträgt die durchschnittliche Verlaufsdauer vom Auftreten der ersten Symptome ab bis zum exitus letalis 12,9 Monate bei denjenigen Beobachtungen, bei welchen Metastasen vorhanden waren, 30 Monate dann, wenn sich keine Metastasen fanden. Nach *Liebow* dauern die Symptome 4—15 Monate. *Eck* errechnet an Hand von 136 Fällen einen Mittelwert von 14 Monaten. Längere Verlaufsdauer von 2 bis 6 Jahren sollen aber nach ihm keine Seltenheiten darstellen. *Kablau* gibt an, dass $\frac{1}{3}$ seiner Fälle eine Verlaufsdauer von 4 Monaten und weniger hatten. Im Gegensatz dazu stehen die Beob-

achtungen von extrem langer Krankheitsdauer. Als längste Verlaufszeit werden von *Eck* und *Kahlau* 6 Jahre angegeben.

Die Metastasierung tritt nach den meisten Autoren weit seltener auf als bei den andern Lungencarcinomen, nur nach *Eck* besteht kein ins Gewicht fallender Unterschied. Der Tod tritt meistens nicht infolge der Metastasierung auf, sondern an einer cardiopulmonalen Insuffizienz. *Loock* unterscheidet eine maligne und eine benigne Form des Alveolarcarcinoms, wobei die Metastasierung das einzige sichere Zeichen für Malignität darstellt. Er fand in 64 % der Fälle Metastasen. Hirnmetastasen scheinen gehäuft aufzutreten.

Im allgemeinen wird angegeben, dass sich die Metastasen vor allem in den regionären Lymphknoten finden würden. Bei den Fernmetastasen wird vor allem das Gehirn befallen.

Liebow fand Metastasen in 50 % der Fälle, davon waren in 50 % nur die bronchialen oder trachealen Lymphknoten befallen, in den restlichen 50 % waren Fernmetastasen vorhanden, vor allem im Gehirn, Leber, fernstehenden Lymphknoten, in Nieren und Nebennieren.

Griffith, McDonald, Clagett untersuchten 58 Fälle, davon hatten 48 % Metastasen. Unter den Metastasen waren 30 % in der Leber, 77 % in den regionären Lymphknoten und 18 % im Gehirn (zit. nach *Loock*). In den 11 Fällen, welche *Balo* beschrieb, fanden sich in 5 Fällen nur Metastasen in den Lymphknoten des Hilus. Nach *Schlunbaum* sollen 50 % der Fälle Metastasen aufweisen.

Die klinischen *Symptome* sind nicht charakteristisch. Die ersten Symptome sind häufig Reizhusten, wässriges oder mucoides Sputum, das bis zu 1800 ccm pro Tag betragen kann, Thoraxbeschwerden, in seltenen Fällen Nachtschweiss, oft kommt auch bald zunehmende Dyspnoe dazu, mit oder ohne Cyanose. Diese Dyspnoe und Cyanose kommt dadurch zustande, dass massive Parenchymgebiete beider Lungen eingenommen werden.

Nach *Zadek* und *Loock* verläuft die Krankheit meist ohne Temperaturerhöhung und mit nur mässig beschleunigter Blutsenkungsreaktion. Fieberzustände treten oft sehr spät auf als Folge der Sekretstauung und der pneumonischen Anschoppung, desgleichen treten Abmagerung und Kachexie meistens erst im terminalen Stadium auf. Uhrglasnägel, Trommelschlägerfinger und cor pulmonale werden in den seltenen Fällen beobachtet, ebenfalls Hämoptoe, Cavernenbildung oder Spontanpneumothorax. Nach *Loock* ist in 10 % der Fälle eine Pleurabeteiligung mit Ergussbildung vorhanden. Die Todesursache ist klinisch in den meisten Fällen eine respiratorische Insuffizienz. Metastasen, vor allem Gehirnmetastasen, können oft bei besonders bösartigen Formen das Ende be-

schleunigen. Aber oft tritt der Tod an Asphyxie auf, bevor Metastasen auftreten.

Die *Diagnosestellung* ist meistens sehr schwierig. Nur wenige Fälle können intra vitam durch Probepunktion oder Sputumuntersuchung geklärt werden. Nach *Loock* muss man bei peripher liegenden Lungenherden ohne nachweisbare Bronchusstenose an ein Alveolarcarcinom denken. Es gibt bei diesen Carcinomen keine Ulceration oder Obstruktion des Hauptbronchus und daher keine Atelektase oder obstruktive Pneumonie. Die Bronchoskopie und Bronchographie führt auch meist deswegen nicht zum Ziele, weil der Tumor peripher liegt. Er wird bei der Probebiopsie nicht getroffen. Bei der Bronchoskopie sieht man oft nur bronchitische Schleimhautveränderungen mit viel Schleimbildung.

Im Sputum sollen mehrkernige Riesenzellen nach *Papanicolaou* typisch sein, ferner das Vorkommen von Schleimpfröpfchen im Protoplasma der ins Sputum gelangten Geschwulstzellen, auch Zellen von Siegelringform sollen vorkommen. Das Röntgenbild wird als variabel beschrieben wegen der Schleimbildung. Meist sieht man zerstreute Flecken oder zusammenfließende Schatten, auf Grund dessen die folgenden häufigsten Fehldiagnosen gestellt werden: Tuberkulose, Lobärpneumonie, Neoplasma, Metastasen, Adenomatose, Mykose, Boeck, Sarkoidose, Pneumonie.

Charakteristische röntgenologische Veränderungen gibt es nicht.

Was die Ätiologie anbetrifft, so wurden zwei Ansichten vertreten; die einen glauben, dass das Alveolarepithel, die andern, dass das Bronchialepithel den Ausgang für das Alveolarcarcinom bilde.

Balo behauptet, es gehe vom Alveolarepithel aus, und es entstehe unizentrisch. Daher müsse man das Alveolarcarcinom scharf von der Lungenadenomatose trennen, die eine Holoblastose sei. Demgegenüber setzen *Siegenthaler*, *Fanconi* und *Molnar* das Alveolarcarcinom der Lungenadenomatose gleich, und sie unterscheiden dabei eine gut- und eine bösartige Form der Lungenadenomatose. Eine ähnliche Ansicht vertritt *Storey*, er setzt die gutartige Lungenadenomatose dem bösartigen terminalen Alveolarcarcinom gleich. Nach *Delarue*, nach *Graham* und den meisten amerikanischen Autoren ist das Alveolarcarcinom ein primärer Krebs und geht vom Alveolarepithel aus, er entsteht jedoch im Gegensatz zu *Balo* multizentrisch.

Delarue, *Graham*, *Feyrter* und *Oberndorfer* stellten an verschiedenen Stellen der Lunge eine beginnende Epithelwucherung der Alveolen fest. Nach *Delarue* und *Graham* entstehen diese Epithelwucherungen infolge chronischer Stauung, interstitieller Pneumonie, Bronchiektasen und Tuberkulose. Nach der Ansicht von *Oberndorfer* sollen Mutationen eine Rolle spielen. Er fand bei 2 Beobachtungen eine Umwandlung des Al-

veolarepitheles aus einer septisch hämorrhagischen Pneumonie. *Kablau* vertritt ebenfalls die alveoläre Genese, auch nach ihm soll das Alveolarcarcinom aus einem metaplastisch veränderten Epithel entstehen. Hingegen hat *Lindberg* bei seinen umfangreichen und genauen systematischen Untersuchungen der Lunge nie ein sogenanntes mikroskopisches Carcinom im Bereiche der Alveolen feststellen können. Er gibt die Möglichkeit der Entstehung aus dem Alveolarepithel zu, endgültig sei aber die Frage nicht zu entscheiden.

Heck fasst die Lungenfibrose als mögliche Präcancerose des Alveolarcarcinoms auf. Nach ihm kann ein solcher ursächlicher Zusammenhang bei der geringen Zahl von Beobachtungen nicht gesichert erscheinen, er hält aber die Frage für wichtig und eine weitere Untersuchung für wertvoll. Desgleichen behaupten *Ferrier* und *Chauvet*, das Alveolarcarcinom entwickle sich innerhalb eines veränderten Lungengewebes. Sie geben an, dass vor allem chron. Pneumonien und Fibrosen als Ursachen in Frage kämen. Nach den Untersuchungen von *Weissmann* entsteht das Alveolarcarcinom aus einer embryonalen Fehlanlage des Alveolarepitheles beim Vorhandensein einer entsprechenden Allgemeindisposition, die familiär sein könne. *Gödel* nimmt eine multiple, in den Lungen verstreute Geschwulstkeimanlage an. Nach *Fischer* sei das Alveolarepithel gleichen Ursprungs wie das Bronchialepithel, es können beide sich ineinander umwandeln. *Schlunbaum* unterstreicht das Zusammentreffen des Alveolarcarcinoms mit angeborenen Bronchiektasen. Das scheint ihm ein Hinweis zu sein, dass auch kongenitale Differenzierungsfehler am Alveolarepithel kausale Bedeutung für eine spätere Geschwulstbildung haben können.

Für die bronchogene Genese setzen sich vor allem ein *v. Albertini*, *Lüdeke*, *Sweani*, *Casilli*, *White*, *Simon* und *Holley*.

Letulle und *Jaquelin* prägten im Jahre 1924 den Begriff der embolies bronchiques cancéreuses. Sie glauben, der Tumor gehe von dem Zylinderepithel der Bronchien aus, er zerstreue sich auf dem Bronchialweg und gehe auf die Alveolen über. *Rössle*, *Battaglia* und *Wätjen* untersuchten im allgemeinen die Möglichkeit der Verschleppung von Geschwulstzellen auf dem Schleimwege, und geben diese Möglichkeit zu.

Eck und andere Autoren wie *Kischkel*, *Rosmann* und *Vortel Hewer* behaupten, das Alveolarcarcinom sei überhaupt keine Primärgeschwulst, sondern die Metastase eines intra- oder extrapulmonalen Carcinoms. Am häufigsten sei die Lunge selbst Sitz des Primärtumors in Form des sogenannten Microcarcinoms. Diese Microcarcinome seien schwer aufzufinden. Als extrapulmonaler Tumor müsse vor allem auch ein primäres Pankreascarcinom in Betracht gezogen werden. Dieser Primärtumor

breite sich in den Lymphbahnen und in den Venen aus und breche von dort in die Alveolen ein.

Looch und *Krücke-meyer* untersuchten eingehend 11 Fälle von Alveolarcarcinom. Sie fanden dabei aber nie ein sogenanntes Mikrocarcinom. Die Autoren geben sowohl die Möglichkeit der Entstehung aus dem Alveolarepithel als auch die Metastasierung eines intra- oder extrapulmonalen Tumors zu. Die häufigere Art der Entstehung sei jedoch die uni- oder multizentrische Entwicklung aus dem Alveolarepithel. Nach diesen Autoren solle dem Nikotin für die Entstehung des Alveolarcarcinoms keine entscheidende Bedeutung zukommen.

Zum Schluss sei noch auf die Meinung einiger Autoren hingewiesen, dass auch eine Virusinfektion eine Rolle spielen könne. Sie verweisen dafür auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen der virusbedingten Lungenadenomatose des Schafes, der sogenannten Jaagsiekte. Ein Beweis für die Virusätiologie ist bis heute jedoch noch nicht möglich.

Zusammenfassung

Pathologisch-anatomische Untersuchung eines Alveolarcarcinomes bei einem 60jährigen Mann. Histologisch erwiesen sich die Alveolen als von einem kubischen bis zylindrischen Epithel gleichmässig ausgekleidet. Die Alveolarstruktur war gut erkennbar. Möglicherweise lag eine Lungenadenomatose mit sekundärer Entartung vor.

Literaturverzeichnis

- v. Albertini, A.: Histologische Geschulstdiagnostik. Verl. Thieme Stuttgart 1955.
- Anderson, W. A. D.: Pathology. The C. V. Mosby Company St. Louis 1961.
- Balo, J.: Frankf. Z. Path. 68, 530 (1957).
- Balo, J. und Karady, G.: Zbl. Path. 97, 242 (1957).
- Barthelheimer, H. und Maurer, H. J.: Diagnostik der Geschwulstkrankheiten. Verl. Thieme Stuttgart 1962.
- Battaglia, S.: Zbl. Path. 90, 272 (1953).
- Delarue, N. C. and Graham, E. A.: J. Thoracic Surg. 18, 237 (1949).
- Dietrich, A.: Zschr. Krebsforschung 51, 296 (1941).
- Eck, H.: Das sogenannte Alveolarzellencarcinom. Verl. Thieme Leipzig 1957.
- Zschr. Krebsforschung 60, 433 (1955).
- Zbl. allg. Path. 93, 396 (1955).
- Zbl. Path. 93, 489 (1955).
- Verh. der deutschen Path. Gesellschaft in Düsseldorf 40. Tagung, 341 (1956).
- Fanconi, A.: Schweiz. med. Wschr. 86, 408 (1956).
- Ferrier, P. und Chauvet, M.: Helv. med. acta 23, 192 (1956).
- Fischer, W.: Zbl. Path. 91, 45 (1953).
- Giese, W.: Atemorgane. Im Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie, begr. E. Kaufmann. Walter de Gruyter Berlin 1960.
- Gödel, A.: Frankf. Zschr. 29, 375 (1923).
- Heck, H.: Zbl. allg. Path. 104, 495 (1963).
- Henke, F. und Lubarsch L.: Handbuch der spez. path. Anatomie und Histologie. Bd. III/3, Verl. Springer Berlin 1931.
- Hewer, J.: Path. Bact. (Edinb.) 81, 323 (1961).
- Kahlau, G.: Der Lungenkrebs, Erg. Path. 37, 285 (1954).
- Ztschr. Krebsforschung 61, 92 (1956).
- Kischkel, U.: Zbl. Path. 98, 385 (1958).
- Liebow, A.: Atlas of Tumor Pathology. Washington, D. C. 1952.
- Loock, K. H. und Krückemeyer, K.: ärztl. Wschr. 13, 225 (1958).
- Molnar, J.: schweiz. Zbl. Path. 18, 328 (1955).
- Neuburger, T. and Geever, E. F.: Arch. of Path. 33, 551 (1942).
- Oberndorfer, S.: Virchows Arch. 275, 728 (1929).
- Rössle, R.: Virchows Archiv 316, 501 (1949).
- Saphir, O.: Spez. Pathologie. Bd. 1, Verl. Thieme Stuttgart 1961.
- Schlungbaum, W. und Stein, F.: ärztl. Wschr. 13, 565 (1958).
- Schminke, A.: Zbl. Path. 33, 18 (1922).
- Siegenthaler, W.: Schweiz. med. Wschr. 85, 29 (1955).
- Skorpil, F.: Frankf. Zschr. Path. 55, 347 (1941).
- Swan, L. L.: Arch. of Path. 47, 517 (1949).
- Walther, H. E.: schweiz. Zschr. Tbc. 4, 319 (1947).

Wätjen, J.: Zbl. Path. 92, 222 (1954).

Weissmann, S.: Frankf. Z. Path. 47, 534 (1935).

Willis, R. A.: Pathology of Tumors. Butter Worths London 1960.

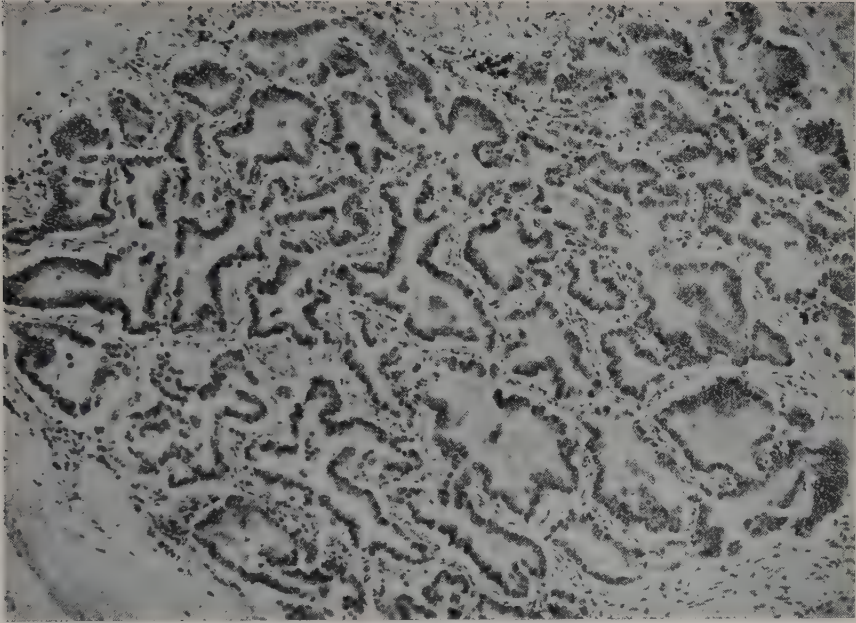


Abbildung 1

Alveolär-Carcinom.

Teilweise wenig atypische, vorwiegend adenomatös gebaute Anteile. Gleichmässige Auskleidung der Alveolen mit kubischem bis zylindrischem Epithel.

SN 1065/62

Vergr. 1:100

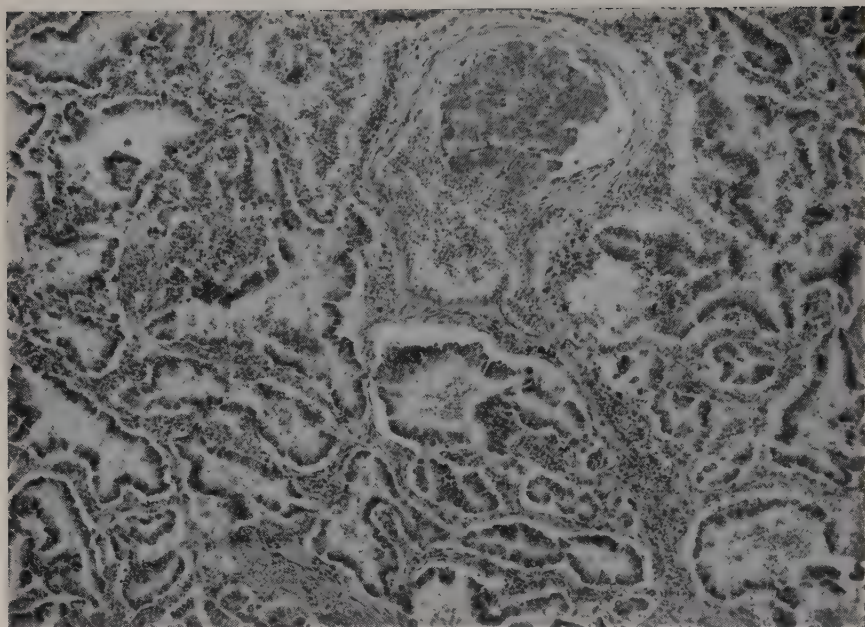


Abbildung 2

Alveolär-Carcinom.

Diffuse Carcinose ganzer Lungenlappen mit interstitieller Entzündung der Septen.

SN 1065/62

Vergr. 1:100

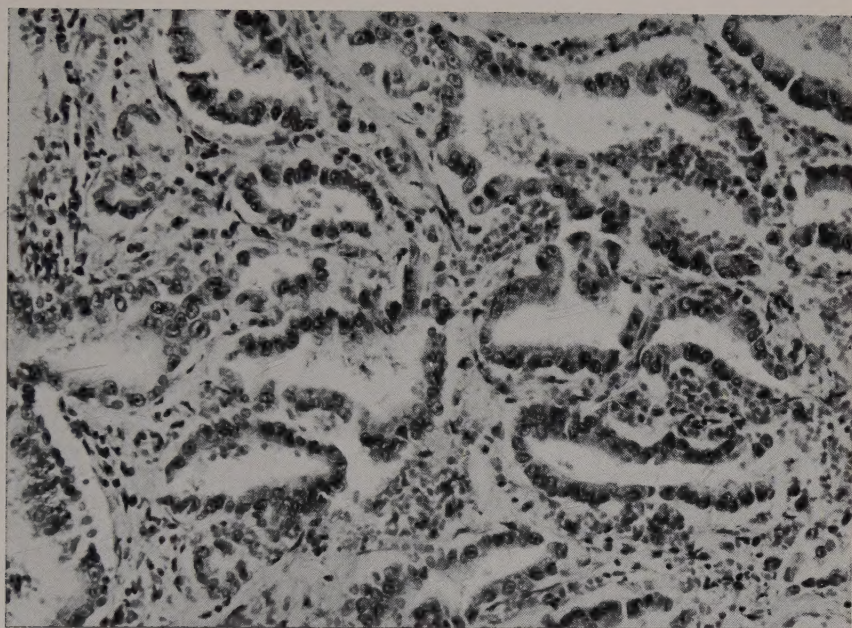


Abbildung 3

Alveolär-Carcinom.

Partie mit gesteigerten Epithelotypen und starkem infiltrierendem Wachstum.
Starke Entzündung im Stützgewebe.

SN 1065/62

Vergr. 1:220

